

Experiment & Modellierung in der Systembiologie

Schomburg, Dietmar

Veröffentlicht in:
Jahrbuch 2011 der Braunschweigischen
Wissenschaftlichen Gesellschaft, S.97-100



J. Cramer Verlag, Braunschweig

Experiment & Modellierung in der Systembiologie*

DIETMAR SCHOMBURG

Institut für Biochemie, Biotechnologie & Bioinformatik, TU Braunschweig
Langer Kamp 19 B, D-38106 Braunschweig

„Life sciences“ zwischen Molekül und Organismus

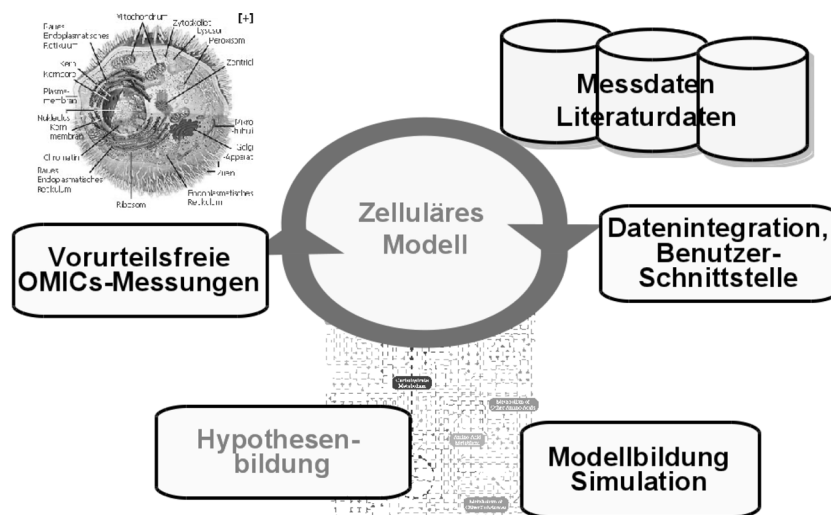
Seit dem späten 19. Jahrhundert sind die Biowissenschaften von Biologie, Biochemie, Biotechnologie bis zur Medizin gespalten in molekulare und makroskopische Beobachtungen und Analysen. Auf der einen Seite wird ein „Phänotyp“ beobachtet, der z.B. einen Mikroorganismus befähigt, bei 90° Celsius zu wachsen, einer Pflanze ermöglicht, auch im Schatten zu wachsen oder einen Menschen mit Nebenwirkungen auf ein bestimmtes Medikament reagieren lässt, auf der anderen Seite werden bestimmte Stoffwechseleigenschaften oder im letzten Jahrzehnt ein bestimmtes Genom bzw. DNA-Sequenzen im Genom, d.h. ein bestimmter „Genotyp“ gefunden.

Die große Herausforderung für die Biowissenschaften in den kommenden Jahren besteht darin, den Phänotyp auf den Genotyp zurückzuführen und in der Folge die Eigenschaften der Organismen aus der Kenntnis des individuellen Genoms vorherzusagen. Während dies bei einfachen monokausalen Phänomenen wie z.B. der Stoffwechsel-Krankheit Phenylketonurie schon heute gelingt, handelt es sich bei den meisten biologischen Phänomenen, wie die in diesem Zusammenhang besonders interessanten Herz/Kreislaufkrankheiten oder Tumoren um multikausale und kooperative Phänomene, die nicht mit einfachen qualitativen Argumentationsketten zu erfassen sind, sondern einer mathematischen Modellierung bedürfen.

Systembiologie

Hier bietet die Systembiologie einen gemischt experimentell/theoretischen Ansatz, der die einzige Möglichkeit darstellt, die Herausforderung zu meistern.

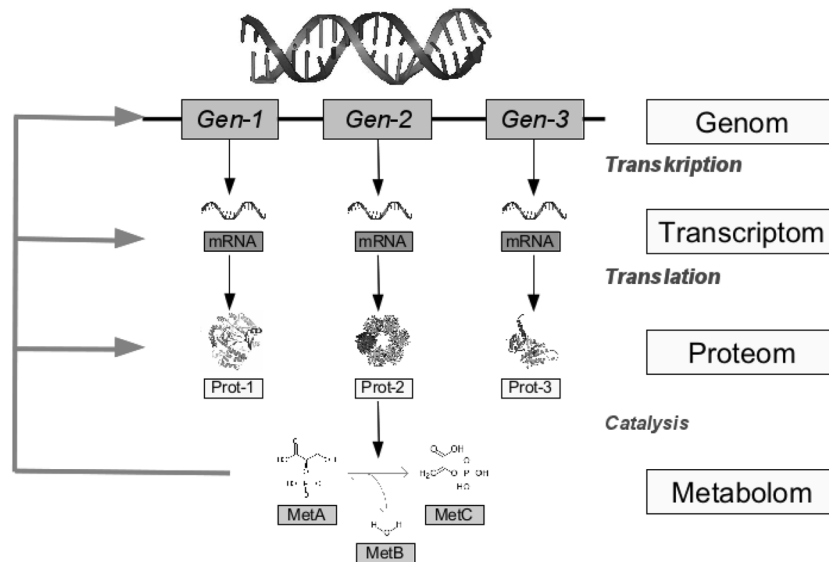
* Der Vortrag wurde am 17.06.2011 vor der Klasse für Mathematik und Naturwissenschaften der Braunschweigischen Wissenschaftlichen Gesellschaft gehalten.



Entsprechend der Abbildung werden in der Systembiologie möglichst vorurteilsfrei alle zellulären Daten gesammelt, in Datenbanken integriert und daraus ein Computermmodell entwickelt, dessen Analyse und Anwendung in Simulationen ein Verständnis und eine Vorhersage der Eigenschaften bzw. der Reaktionen des Organismus auf Einflüsse der Umgebung wie z.B. Nahrungsaufnahme, Stress oder Infektionen erlaubt. Die aus dem Modell entwickelten Hypothesen werden dann experimentell überprüft und daraufhin das Modell optimiert. Der gesamte Zyklus wird mehrfach durchlaufen und führt zu immer besseren und zuverlässigeren Modellen.

Modell-Entstehung

Die Entwicklung der Systembiologie wäre ohne die rasante Entwicklung der hochparallelen Analysemethoden, die modernen Computer oder die Entwicklung der Bioinformatik absolut undenkbar gewesen. Heute ist es möglich, die Gesamtinformation einer Zelle, d.h. das Genom mit 4 Millionen bis mehr als 100 Milliarden „Buchstaben“, das Transkriptom mit ca. 30 000 verschiedenen Verbindungen, das Proteom mit > 30 000 verschiedenen Eiweißstoffen und das Metabolom mit 1000–2000 Stoffwechselprodukten analytisch in Hochdurchsatzverfahren zu analysieren. Allein die Datenerfassung sowie die spätere Analyse und der Zusammenbau zu einem Modell stellen auch moderne Computer vor große Herausforderungen. Das Wechselspiel all dieser zellulären Komponenten in einem stabilen Gleichgewichtszustand einerseits mit hoher Stabilität,



andererseits mit der Möglichkeit, flexibel auf Änderungen der Umgebung zu reagieren, erlauben erst das Leben, wie wir es kennen.

Modelle entstehen durch die bioinformatische Verarbeitung der Messdaten. Hierbei können Modelle der zellulären Regulation unterschieden und getrennt behandelt werden von Modellen des Stoffwechsels, da sie auf verschiedenen Zeitskalen funktionieren, der Stoffwechsel in Bruchteilen von Sekunden, die Genregulation und Proteinproduktion im Stunden- bis Tagebereich.

Der Stoffwechsel, ob im Menschen oder im Bakterium, wird ermöglicht durch die Enzyme, Eiweißstoffe, deren Aufbau im Genom als „Konstruktionszeichnung“ niedergelegt ist und die die chemische Reaktionen um bis zu 14 Größenordnungen beschleunigen können und somit erst ermöglichen. Mit ihrer Hilfe können die Lebewesen aus dem, was sie als Nahrung aufnehmen, die vielen 10000 Stoffe produzieren, aus denen sie bestehen.

Zum Modell Aufbau wird mit Bioinformatik-Methoden vorhergesagt, welche Enzyme auf dem Genom kodiert sind, und danach aus der Datenbank „**BRENDA**“ („Braunschweiger Enzym Datenbank) eine Liste der in diesem Organismus möglichen chemischen Reaktionen erzeugt.

BRENDA, eine in Braunschweig entwickelte Datenbank, enthält Funktions-, Struktur- und biochemische Eigenschaftsdaten der Enzyme inkl. Daten zu ihrer medizinischen und diagnostischen Relevanz. Der Inhalt der BRENDA Datenbank entsteht durch Kombination von manueller Auswertung der Primärlitera-

tur mit Daten aus Text-Mining Verfahren und anderer Bioinformatik-Software sowie biochemischen Strukturen. Insgesamt sind in der Datenbank heute 66 Millionen Daten gespeichert, davon sind ca. 3,2 Millionen experimentelle Daten manuell aus > 117 000 wissenschaftlichen Publikationen extrahiert. Die Benutzer-Schnittstelle (<http://www.brenda-enzymes.org>) erlaubt eine Vielzahl von Recherchemöglichkeiten sowie Möglichkeiten der statistischen Auswertung und graphischer Ausgabe.

Sie ist eine der wichtigsten biologischen Ressourcen für die Forschung geworden. Von über 3 Millionen Webseiten wird auf die Datenbank verwiesen.

Simulation der zellulären Reaktion mit Hilfe von Modellen der molekularen Netze

Die Kenntnis der in der Zelle ablaufenden chemischen Reaktionen erlaubt es, in der Kombination mit Algorithmen der Bioinformatik zu simulieren, welche Stoffwechselprodukte wie z.B. Aminosäuren, Fette, Kohlenhydrate etc. in der Zelle in welcher Zusammensetzung aufgebaut werden können und wie stabile Zustände der Zelle aussehen. Hierbei spielen sich natürlich in einer Leberzelle ganz andere Wechselwirkungen und Prozesse ab als z.B. im Gehirn oder einer Muskelzelle.

Angefangen von einfachen Strukturanalysen des Stoffwechsels, in denen die verschiedenen Umwandlungen und Stoff-Flüsse in einer Zelle behandelt werden wie z.B. bei der Simulation des fließenden Verkehrs in einem komplexen Straßensystem, über systemtheoretische Ansätze/“stöchiometrische Modelle“ bis zu voll kinetischen Modellen von schnellen Reaktionen auf Stress-Situationen sind je nach Komplexität verschiedene Simulationsansätze möglich.

Sie finden Anwendung in der Grundlagenforschung, in der Entwicklung von Medikamenten oder bei der Optimierung von Mikroorganismen für die biotechnologische Stoffproduktion in einer Vielzahl von Applikationen und werden in den kommenden Jahren weiter verfeinert und optimiert werden. Am Ende steht die „gläserne“ Zelle, deren Reaktionen mit ähnlicher Genauigkeit vorhergesagt werden kann wie das Verhalten eines hochkomplexen Schaltkreises.